

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

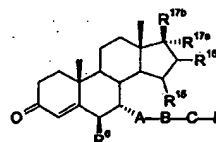
<b>(51) Internationale Patentklassifikation 7 :</b> <b>C07J 1/00, A61K 31/565, C07J 31/00, 41/00, 43/00, 33/00, 51/00</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/39148</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 6. Juli 2000 (06.07.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/10355  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 23. Dezember 1999 (23.12.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 60 719.9 23. Dezember 1998 (23.12.98) DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SCHER- ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> CLEVE, Arwed [DE/DE]; Konstanzer Str. 8, D-10707 Berlin (DE). SAUER, Gerhard [DE/DE]; Königsbacher Zeile 41a, D-13465 Berlin (DE). HUWE, Christoph [DE/DE]; Sandhauser Str. 111, D-13505 Berlin (DE). PARCZYK, Karsten [DE/DE]; Ahlener Weg 9, D-12207 Berlin (DE). HOFFMANN, Jens [DE/DE]; Grossstückenfeld 27, D-16567 Mühlenbeck (DE). SCHNEI- DER, Martin [DE/DE]; Schluchseestr. 6a, D-13469 Berlin (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> SCHERING AKTIENGE- SELLSCHAFT; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: **NEW 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLATED TESTOSTERONE DERIVATIVES AND THEIR USE IN LONG-TERM  
THERAPY OF ANDROGEN-DEPENDENT DISEASES**

(54) Bezeichnung: **NEUE 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLIERTE TESTOSTERONDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR  
LANGZEITTHERAPIE VON ANDROGEN-ABHÄNGIGEN ERKRANKUNGEN**

(57) Abstract

The invention relates to new 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ ,  
17 $\beta$ -substituted testosterone derivatives of general  
formula (I) and their use as pure antiandrogens for the  
long-term therapy of androgen-dependent diseases,  
notably for the long-term antiandrogen therapy of  
prostate carcinoma. In the general formula (I) A is an



unbranched C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-alkylene group; B is an oxygen atom, -S(O)<sub>p</sub>- group, in which p is 0, 1 or 2, an iminocarbonyl group -C(O)N(Y)-, an imino group -N(Y)-, a carbonylimino group -N(Y)C(O)-, a sulfonylimino group -NN(Y)S(O)<sub>2</sub>-, where Y is a hydrogen atom or a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl group, a sulfonyloxy group -OS(O)<sub>2</sub>-, a dimethylsilyloxy group -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- or a carbonylsulfanyl group -SC(O)- or a bond between A and C or, together with C, a bond between A and D; C is a bond between B and D or, together with B, a bond between A and D or an unbranched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylene group, a phenylene group, a substituted phenylene group, a five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group, a substituted five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group or a five-membered ring or six-membered ring heteroarylene group fused with a phenyl ring; and D is a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl group, a vinyl group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy group, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl group, a bis(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl)methyl group, an acetyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl)methyl group, a cyan group, a carboxy group, an azide group, a hydroxy group, a halogen atom or a rest of the formula C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>H<sub>o</sub>, in which n is 1, 2, 3 or 4, m > 1 and m+o = 2n+1.

### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue  $7\alpha$ ,  $17\alpha$ ,  $17\beta$ -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel (I) und ihre Verwendung als reine Antiandrogene zur Langzeittherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere zur Langzeit-Antiandrogentherapie des Prostatakarzinoms. In der allgemeinen Formel (I) bedeuten: A eine unverzweigte  $C_6$ - $C_{13}$ -Alkylengruppe, B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung  $-S(O)_p$ , wobei  $p=0$ , 1 oder 2 ist, eine Iminocarbonylgruppe  $-C(O)N(Y)-$ , eine Iminogruppe  $-N(Y)-$ , eine Carbonyliminogruppe  $-N(Y)C(O)-$ , eine Sulfonyliminogruppe  $-N(Y)S(O)_2-$ , wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe  $-OS(O)_2-$ , eine Dimethylsilyloxygruppe  $-O-Si(CH_3)_2-$  oder eine Carbonylsulfanylgruppe  $-SC(O)-$  oder eine Bindung zwischen A und C oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D, C eine Bindung zwischen B und D, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D oder eine unverzweigte  $C_1$ - $C_6$ -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe und D ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonylgruppe, eine Bis( $C_1$ - $C_4$ -alkoxy-carbonyl)methylgruppe, eine Acetyl( $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel  $C_nF_mH_o$ , wobei  $n=1$ , 2, 3 oder 4,  $m>1$  und  $m+o=2n+1$  ist.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

---

NEUE 7-ALPHA, 17-ALPHA-BIS-ALKYLIERTE TESTOSTERONDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR LANGZEITTHERAPIE VON ANDROGEN-ABHÄNGIGEN ERKRANKUNGEN

---

Die vorliegende Erfindung betrifft neue  $7\alpha$ ,  $17\alpha$ ,  $17\beta$ -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel I und ihre Verwendung als reine Antiandrogene zur Langzeittherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere zur Langzeit-Antiandrogentherapie des Prostatakarzinoms.

Die gegenwärtigen Therapien der Androgen-abhängigen Erkrankungen basieren auf der Reduzierung oder möglichst vollständigen Eliminierung Androgen-induzierter Effekte. Dies kann durch Blockierung der Domänen des Androgenrezeptors (AR) erfolgen, an die die Androgene als Liganden binden, oder durch Reduzierung der verfügbaren Menge an Androgenen selbst (ligand depletion). „Ligand depletion“ bedeutet bei der Prostatakarzinombehandlung eine Reduzierung des Serumtestosteron-Levels testiculären Ursprungs, die entweder mittels Orchidektomie (Hodenentfernung) oder durch Hormonbehandlung mit LHRH-Analoga oder Estrogenen in hohen Dosen erreicht werden soll. Diese Therapie der Hemmung der Androgensynthese und/oder Reduzierung der Androgenkonzentration ist allerdings nur begrenzt wirksam, da man inzwischen festgestellt hat, daß selbst bei totaler Abwesenheit eines Androgens nicht-blockierte Androgenrezeptoren biologisch aktiv sein können (ligandenunabhängige AR-Aktivierung).

Als Alternative oder als Ergänzung zur „ligand depletion“ wird die Antiandrogentherapie angewandt, die auf der antagonistischen Blockierung des Androgenrezeptors durch sogenannte „Antiandrogene“ (nicht-steroidale oder steroidale Verbindungen) beruht. Bekannte Antiandrogene, die zur Behandlung des Prostatakarzinoms bereits klinisch genutzt werden, sind CPA (Schering AG), Flutamid (Schering Plough), Casodex (Zeneca) und Anandron® (Roussel).

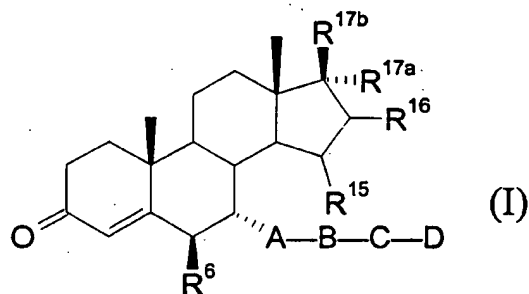
Obwohl 80% der Patienten zunächst auf die vorerwähnten Therapien ansprechen, kommt es bei fast allen diesen Patienten bereits nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 12-18 Monaten zu einem Rückfall. Es hat sich gezeigt, daß auch die AR-Blockade durch die gegenwärtig verfügbaren Antiandrogene ungenügend ist, da diese entweder eine zu geringe Wirkstärke aufweisen und/oder sogar den Androgenrezeptor aktivieren können, also wie Androgene wirken können (Partialagonismus).

Verbindungen, die als Inhibitoren der Androgensynthese und/oder als Blocker des Androgenrezeptors wirken können, werden auch in WO91/00732 beschrieben. Hierbei handelt es sich um substituierte Steroide, die mindestens eine lange Seitenkette in einer der Positionen  $6\alpha$ ,  $7\alpha$ ,  $14\alpha$ ,  $15\alpha$ ,  $16\alpha$ ,  $17\alpha$  und  $17\beta$  aufweisen. Als bevorzugte Verbindungen werden EM 101, ein in  $17\beta$ -Position mit Hydroxy und in  $7\alpha$ -Position mit einem langkettigen Alkylamid substituiertes Testosteron, und EM 150, ein in  $17\beta$ -Position mit Hydroxy und in  $17\alpha$ -Position mit einem langkettigen Iodalkin substituiertes Testosteron, beschrieben. Auch diese Verbindungen weisen die vorstehend geschilderten Nachteile auf.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß es gegenwärtig keine zufriedenstellende Therapie für Androgen-abhängige Erkrankungen, wie z. B. für das Prostatakarzinom, gibt, und insbesondere keine Langzeittherapie möglich ist. Die bekannten Antiandrogen-Verbindungen besitzen nicht die nötige Wirkstärke, um eine vollständige Blockierung der Androgenrezeptor-Aktivität zu gewährleisten bzw. wirken partiell agonistisch.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, potente antiandrogene Verbindungen bereitzustellen, die eine Langzeittherapie Androgen-abhängiger Erkrankungen ermöglichen. Insbesondere soll mit diesen Verbindungen das Prostatakarzinom wirksam behandelt werden können.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch neue  $7\alpha$ -,  $17\alpha$ -,  $17\beta$ -substituierte Testosteronderivate der allgemeinen Formel I gelöst



in der

$R^6$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

$R^{15}$  und  $R^{16}$  je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

$R^{17a}$  eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, eine  $C_2$ - $C_4$ -Alkynylgruppe, oder einen Rest der Formel  $C_nF_mH_o$  darstellt, wobei  $n=1,2,3$  oder  $4$ ,  $m>1$  und  $m+o=2n+1$  ist,

$R^{17b}$  eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte  $C_6$ - $C_{13}$ -Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung  $-S(O)_p-$ , wobei  $p=0,1$  oder  $2$  ist, eine Iminocarbonylgruppe  $-C(O)N(Y)-$ , eine Iminogruppe  $-N(Y)-$ , eine Carbonyliminogruppe  $-N(Y)C(O)-$ , eine Sulfonyliminogruppe  $-N(Y)S(O)_2-$ , wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe  $-OS(O)_2-$ , eine Dimethylsilyloxygruppe  $-O-Si(CH_3)_2-$  oder eine Carbonylsulfanylgruppe  $-SC(O)-$  darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte  $C_1$ - $C_6$ -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine

substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

- D ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis( $C_1$ - $C_4$ -alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl( $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel  $C_nF_mH_o$  darstellt, wobei  $n=1,2,3$  oder  $4$ ,  $m>1$  und  $m+o=2n+1$  ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet  $R^{17a}$  in der allgemeinen Formel I die Methyl- oder Ethylgruppe oder die Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe. Der Rest  $R^{17b}$  stellt bevorzugt die Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkanoylgruppe dar. Ganz besonders bevorzugt bedeutet  $R^{17b}$  die Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- oder Acetyloxygruppe. Für den Rest  $R^6$  ist ein Wasserstoffatom, die Hydroxygruppe oder ein Halogenatom bevorzugt. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet der Rest ABCD 9-Hydroxynonyl, 7-(Acetylsulfanyl)heptyl oder 7-(4-Cyanbutoxy)heptyl.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei den für die Gruppierung A genannten Alkylengruppen um die Heptan-1,7-diyl-, die Octan-1,8-diyl-, die Nonan-1,9-diyl-, die Decan-1,10-diyl-, die Undecan-1,11-diyl-, die Dodecan-1,12-diyl- und die Tridecan-1,13-diyl-Gruppe. Entsprechendes gilt für die als Gruppierung C definierten Alkylengruppen.

Die für die Substituenten Y und D erwähnten Alkylgruppen stehen sowohl für die unverzweigten Gruppen, also die Methyl-, die Ethyl-, die Propylgruppe und die entsprechenden höheren Homologen, soweit sie beansprucht sind, als auch für die verzweigten Vertreter der genannten Kohlenstoffatomanzahlen, z.B. die 1-Methylethyl-, die 1-Methylpropyl-, die 2-Methylpropyl-, die 1,1-Dimethylethyl-Gruppe und so weiter. Darüber hinaus sollen auch cyclische Substituenten unter Alkylgruppen verstanden werden, je nach genannter Kohlenstoffatomanzahl z.B. der Cyclopropyl-, der Cyclopropylmethyl-, der Cyclobutyl-, der Cyclopentyl-, der Methylcyclopentyl-, der Cyclopentylmethyl- und der Cyclohexyl-Rest.

Alkoxygruppen sind die um ein Sauerstoffatom verlängerten, von den vorstehend genannten Alkylgruppen abgeleiteten Reste, also z.B. der Methoxy-, der Ethoxy-, der Propoxy-, der 1-Methylethoxy-, der 1-Methylpropoxy-, der 2-Methylpropoxy- und der 1,1-Dimethylethoxy-Rest.

Unter Alkanoyloxygruppe werden im Sinne der vorliegenden Erfindung mit verzweigten und unverzweigten Carbonsäuren der genannten Kohlenstoffatomanzahlen veresterte Hydroxygruppen verstanden, also z.B. der Formyloxy-, der Acetyloxy-, der 1-Oxopropoxy-, der 1-Oxobutoxy-, der 2-Methyl-1-oxopropoxy-Rest.

Die für die Gruppierung C angegebenen Arylen- und Heteroarylengruppen sind an einer substituierbaren Stelle mit der Gruppierung B verknüpft und an einer anderen substituierbaren Stelle mit einem Rest D substituiert. Bevorzugte Heteroaromaten sind Pyrrol, Thiophen, Imidazol, Thiazol, Oxazol, Triazol, Thiadiazol, Indol, Benzoxazol, Benzothiazol, Pyridin, Pyrimidin. Daneben können die Arylen- oder Heteroarylengruppen mit einer Methylgruppe oder einem Halogenatom substituiert sein.

Sofern in einem der Reste ein Halogenatom als Substituent erwähnt ist, kommt hierfür ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome in Frage. Chlor und Fluor sind bevorzugt.

Ganz besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung sind die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I:

1.  $7\alpha$ -(9-Chlornonyl)- $17\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en- $17\beta$ -yl-acetat
2.  $7\alpha$ -(9-Chlornonyl)- $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
3.  $17\beta$ -Hydroxy- $7\alpha$ -(9-iodnonyl)- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
4.  $17\beta$ -Hydroxy- $7\alpha$ -(9-hydroxynonyl)- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
5.  $7\alpha$ -(10-Chlordecyl)- $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
6.  $17\beta$ -Hydroxy- $7\alpha$ -(11-hydroxyundecyl)- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
7.  $7\alpha$ -(11-Bromundecyl)- $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
8.  $17\beta$ -Hydroxy- $17\alpha$ -methyl- $7\alpha$ -[7-(phenylsulfanyl)heptyl]androst-4-en-3-on



9. 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on
10. 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-(phenylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on
11. 7 $\alpha$ -[9-[(5-Chlorpentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
12. 17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
13. 7 $\alpha$ -(9-Azidononyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
14. 7 $\alpha$ -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on
15. 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on
16. N-[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]pentanamid
17. 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -octannitril
18. 5-[[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]oxy]pentannitril
19. 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on
20. N-[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]methansulfonamid
21. 7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-6 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat

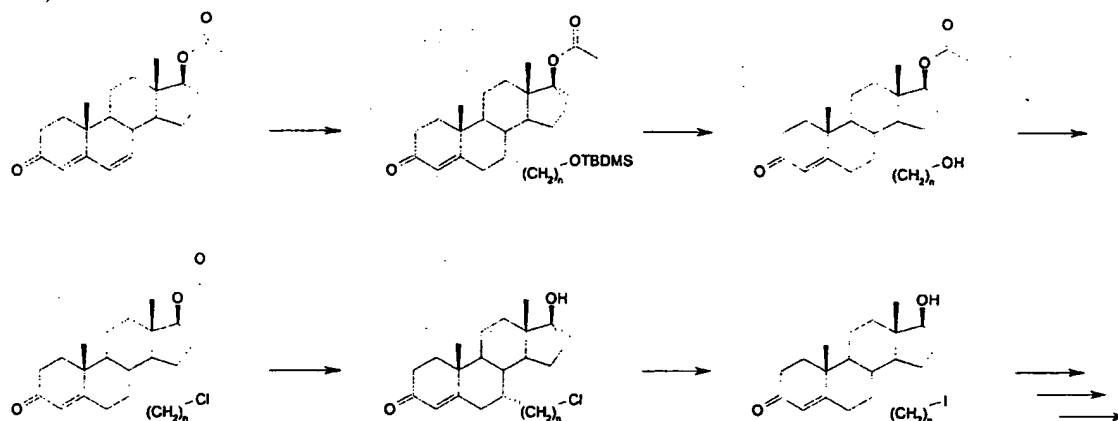
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt analog den in der Sterin- und Steroidliteratur umfassend beschriebenen Synthesewegen. Folgende Bücher bilden die Grundlage der Steroidsynthese: L.F. Fieser & M. Fieser: Steroids: Reinhold Publishing Corporation, NY 1959; Rood's Chemistry of Carbon Compounds (editor: S. Coffrey): Elsevier Publishing Company, 1971; und besonders das "Dictionary of Steroids" (editors: R.A. Hill; D.N. Kirk; H.L.J. Makin and G.M. Murphy): Chapman & Hall. Letzteres beinhaltet eine ausführliche Referenzliste der Originalpublikationen bis 1990.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nach den folgenden allgemeinen Syntheschemata und analog den in den Beispielen angegebenen Herstellungswegen dargestellt werden. Als Ausgangsverbindung wird vorzugsweise das 3-Oxoandrosta-4,6-dien-

The reaction scheme illustrates the synthesis of a fluorinated steroid derivative through a series of 12 steps:

- Starting material: A steroid with a side chain containing a terminal carboxylic acid and an internal double bond.
- Step 1: Esterification of the carboxylic acid to a methyl ester.
- Step 2: Cyclization of the side chain to form a thiolane ring.
- Step 3: Reduction of the ketone to a secondary alcohol.
- Step 4: Substitution of the hydroxyl group with a triflate (OTs).
- Step 5: Substitution of the triflate with a long-chain alkyl iodide,  $(CH_2)_nI$ .
- Step 6: Substitution of the alkyl iodide with a long-chain alkyl triflate,  $(CH_2)_nOTs$ .
- Step 7: Substitution of the triflate with a long-chain alkyl iodide,  $(CH_2)_nI$ .
- Step 8: Substitution of the alkyl iodide with a long-chain alkyl triflate,  $(CH_2)_nOTs$ .
- Step 9: Substitution of the triflate with a long-chain alkyl iodide,  $(CH_2)_nI$ .
- Step 10: Substitution of the alkyl iodide with a long-chain alkyl triflate,  $(CH_2)_nOTs$ .
- Step 11: Substitution of the triflate with a long-chain alkyl iodide,  $(CH_2)_nI$ .
- Step 12: Final product: A steroid with a side chain containing a long-chain alkyl iodide,  $(CH_2)_nI$ .

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die in 17 $\alpha$ -Position eine Alkyl- oder Alkynylgruppe aufweisen, kann die Ketteneinführung in 7 $\alpha$ -Position in an sich bekannter Art und Weise mit Grignard's Reagenz gemäß nachfolgendem Schema erfolgen:



Die weitere Derivatisierung des in 7 $\alpha$ -Position erhaltenen Alkyleniodidrestes geschieht nach üblichen organischen Synthesemethoden und kann analog den vorliegenden Beispielen vorgenommen werden.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als reine Antiandrogene wirken und somit die Androgenrezeptor-Aktivität vollständig blockieren. Die Verbindungen hemmen das androgenstimulierte Wachstum der humanen Prostatakarzinomzelllinie LNCaP komplett. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen wie beispielsweise des Prostatakarzinoms, von Acne vulgaris, Hirsutismus, Frühpubertät, Sexualdeviationen, androgener Alopezie, gutartiger prostatistischer Hyperplasie oder Seborrhöe geeignet.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und der als bevorzugt genannten Verbindungen zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen, insbesondere des Prostatakarzinoms.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden als pharmazeutische Zusammensetzungen verabreicht, die eine therapeutisch wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten sowie ggf. galenische Hilfs- und/oder Trägerstoffe, die eine orale oder parenterale Applikation des Mittels erlauben. Die Präparate werden in Dosen von 1 - 2000 mg, bevorzugt 5 - 1000 mg, pro Applikation verabreicht. Gegenstand der Erfindung sind

deshalb auch pharmazeutische Mittel, die mindestens ein Testosteronderivat der allgemeinen Formel I beinhalten.

Nachfolgend soll die Erfindung an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

**Beispiel 1**7 $\alpha$ -(8-Chlorooctyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on**1a) 3-Oxo-7 $\alpha$ -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat**

Zu einer Lösung von 23,11 g 3-Oxoandrost-4,6-dien-17 $\beta$ -yl-acetat, dessen Herstellung in Bowers et al., *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 5991 (1959) beschrieben ist, in 1200 ml Dichlormethan werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoffatmosphäre langsam 38,6 ml Titan-tetrachlorid getropft. Nach zehn Minuten Rühren werden bei der gleichen Temperatur 67 ml Trimethyl(prop-2-enyl)silan zutropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und bei dieser Temperatur vorsichtig mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 14,8 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,72 s (1H, H-4); 5,64 m (1H, allyl); 5,02 dbr ( $J$ =10 Hz, 1H, allyl); 4,99 dbr ( $J$ =17 Hz, 1H, allyl); 4,61 ddb ( $J$ =9 Hz + 8 Hz, 1H, H-17); 2,05 s (3H, acetat); 1,20 s (3H, H-19); 0,85 s (3H, H-18).

**1b) 3,3-[1,2-Ethandiyldis(thio)]-7 $\alpha$ -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat**

4,61 g der unter 1a) hergestellten Verbindung wird in 50 ml Eisessig unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit 1,04 ml Ethan-1,2-dithiol sowie mit 1,18 g 4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 900 ml 2 molare wässrige Natronlauge gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 4,99 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5,67 ddt ( $J$ =17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,45 s (1H, H-4); 5,05 dbr ( $J$ =17 Hz, 1H, allyl); 5,01 dbr ( $J$ =10 Hz, 1H, allyl); 4,58 ddb ( $J$ =10 Hz + 8 Hz, 1H, H-17); 3,43-3,28 m (3H, dithiolan); 3,28-3,15 m (1H, dithiolan); 2,05 s (3H, acetat); 1,04 s (3H, H-19); 0,81 s (3H, H-18).

1c) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 $\alpha$ -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 $\beta$ -ol

4,98 g der unter 1b) beschriebenen Verbindung werden mit 1,69 g Kaliumcarbonat in 111 ml Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 4,48 g 1c), das als Rohprodukt in die Folgestufe eingesetzt wird.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5,67 ddt ( $J$ =17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,44 s (1H, H-4); 5,03 dbr ( $J$ =17 Hz, 1H, allyl); 5,01 dbr ( $J$ =10 Hz, 1H, allyl); 3,64 m (1H, H-17); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 1,05 s (3H, H-19); 0,77 s (3H, H-18).

1d) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 $\alpha$ -(prop-2-enyl)androst-4-en-17-on

4,47 g der unter 1c) hergestellten Verbindung werden in 110 ml Toluol gelöst und mit 5,11 ml Cyclohexanon sowie mit 1,01 g Aluminiumtriisopropylat fünf Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt, über Celite® filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 4,45 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5,69 ddt ( $J$ =17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,48 s (1H, H-4); 5,06 dbr ( $J$ =17 Hz, 1H, allyl); 5,04 dbr ( $J$ =10 Hz, 1H, allyl); 3,45-3,30 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,46 dd ( $J$ =18 Hz + 9 Hz, 1H, H-16); 1,06 s (3H, H-19); 0,89 s (3H, H-18).

1e) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -(prop-2-enyl)androst-4-en-17 $\beta$ -ol

22 g 1,1,1,2,2-Pentafluor-2-iodethan werden in 100 ml Toluol bei Raumtemperatur unter Stickstoff einkondensiert und bei -78°C mit einer Lösung von 4,44 g der unter 1d) hergestellten Verbindung in 50 ml Toluol versetzt. Nach zehn Minuten werden bei der gleichen Temperatur 51 ml einer 1,5 molaren Lösung von Methyllithium-Lithiumbromid-Komplex in Diethylether so langsam zugetropft, daß die Innentemperatur -65°C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird nacheinander jeweils eine Stunde bei -78°C und bei 0°C gerührt, dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische

Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 5,67 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 5,66 ddt (*J*=17 Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, allyl); 5,45 s (1H, H-4); 5,05 dbr (*J*=17 Hz, 1H, allyl); 5,02 dbr (*J*=10 Hz, 1H, allyl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18).

1f) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7α-(3-hydroxypropyl)-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

Zu einer Lösung von 5,65 g der unter 1e) hergestellten Verbindung in 110 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre 1,1 ml einer 10 molaren Lösung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Tetrahydrofuran getropft. Nach 90 Minuten werden bei 0°C 22 ml 2 molare wäßrige Natronlauge und 11 ml 30%ige wäßrige Wasserstoffperoxidlösung langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 2,34 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 5,48 s (1H, H-4); 3,64 m (2H, CH<sub>2</sub>OH); 3,43-3,28 m (3H, dithiolan); 3,28-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18).

1g) 3-[3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7α-yl]propyl-(4-methylbenzolsulfonat)

2,3 g der unter 1f) hergestellten Verbindung werden mit 3,26 g 4-Methylbenzolsulfonylchlorid und 6 ml Triethylazan in 85 ml Dichlormethan vier Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 1,8 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,81 d (J=9 Hz, 2H, aryl); 7,37 d (J=9 Hz, 2H, aryl); 5,40 s (1H, H-4); 4,06 m (2H, CH<sub>2</sub>OTs); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,46 s (3H, tolyl); 2,36 m (1H, H-12); 1,02 s (3H, H-19); 0,94 s (3H, H-18).

1h) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7α-(3-iodpropyl)-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

1,75 g der unter 1g) hergestellten Verbindung werden mit 490 mg Natriumiodid in 25 ml Aceton über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat liefert 1,36 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 5,48 s (1H, H-4); 3,44-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 3,18 t (J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>I); 2,40 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18).

1i) 7α-(8-Chlorooctyl)-3,3-[1,2-ethandiylbis(thio)]-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17β-ol

Aus 214 mg Magnesiumspänen in 2,2 ml Tetrahydrofuran wird durch Zutropfen einer Lösung von 1,16 ml 1-Brom-5-chlorpentan in 6,6 ml Tetrahydrofuran bei einer Innentemperatur unterhalb von 35°C und dreißigminütigem Nachrühren eine Lösung der Grignard-Verbindung 5-Chlorpentylmagnesiumbromid hergestellt. In einem anderen Kolben wird aus 7,5 mg Lithiumchlorid und 11,8 mg wasserfreiem Kupfer(II)chlorid in 0,88 ml Tetrahydrofuran durch fünfzehnminütiges Rühren bei Raumtemperatur eine braune Lösung von Dilithiumtetrachlorocuprat hergestellt. Hierzu werden 575 mg der unter 1h) hergestellten Verbindung, gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran, getropft. Bei -10°C wird innerhalb von einer Stunde die Grignard-Lösung zu der Steroid-Lösung getropft. Während der einstündigen Nachrührzeit kommt das Reaktionsgemisch auf 0°C. Es wird dann in gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 342 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 5,46 s (1H, H-4); 3,54 t (J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18).



**1j) 7 $\alpha$ -(8-Chlorooctyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on**

330 mg der unter 1i) hergestellten Verbindung werden in 16 ml Eisessig gelöst, mit 2,43 g Glyoxylsäure versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2 ml 4 molarer wäßriger Salzsäure hinzugefügt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 500 ml 2 molare wäßrige Natronlauge getropft und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat liefert 172 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5,73 s (1H, H-4); 3,54 t ( $J$ =7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

**Beispiel 2****17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(8-iodooctyl)-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on**

161 mg der unter 1j) hergestellten Verbindung werden mit 87 mg Natriumiodid in 3 ml 2-Butanon über Nacht auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 182 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5,72 s (1H, H-4); 3,19 t ( $J$ =7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

**Beispiel 3****17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 $\alpha$ -nonannitril**

30 mg der unter 2) hergestellten Verbindung werden mit 9 mg Kaliumcyanid in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter

wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 20 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 5,72 s (1H, H-4); 2,34 t (J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CN); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

#### Beispiel 4

##### 17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-(phenylsulfanyl)octyl]androst-4-en-3-on

80 mg der unter 2) hergestellten Verbindung werden mit 22 mg Natriumphenylthiolat in 1,5 ml Ethanol 16 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 66 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,36-7,24 m (4H, aryl); 7,17 ddbr (J=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,92 t (J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

#### Beispiel 5

##### 17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-(phenylsulfinyl)octyl]androst-4-en-3-on

36 mg der unter 4) hergestellten Verbindung werden in 0,34 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit einer Lösung von 55 mg Natriumperiodat in 86 µl Wasser und 0,34 ml Methanol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 20 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,61 dbr (*J*=8 Hz, 2H, aryl); 7,57-7,45 m (3H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 2,79 t (*J*=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>SO); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

### Beispiel 6

#### 7α-[8-[(2-Chlorphenyl)sulfanyl]octyl]-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on

Zu einer Suspension von 2,1 mg 60%igem Natriumhydrid als Dispersion in Mineralöl in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 5,9 µl 2-Chlorbenzothiol gegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur werden 30 mg der unter 2) hergestellten Verbindung, gelöst in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 17 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,36 dbr (*J*=8 Hz, 1H, aryl); 7,26 dbr (*J*=8 Hz, 1H, aryl); 7,22 ddbr (*J*=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,09 ddbr (*J*=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,93 t (*J*=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18).

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe   Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	<sup>1</sup> H-NMR δ
7	17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7α-[8-[(pyridin-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on  Pyridin-2-thiol (2   6)	Schaum	41	8,42 dbr ( <i>J</i> =5 Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd ( <i>J</i> =8 Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,17 dbr ( <i>J</i> =8 Hz, 1H, pyridinyl); 6,96 ddbr ( <i>J</i> =8 Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,15 t

				( $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 1,20 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)
8	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-penta- fluorethyl)-7 $\alpha$ -[8-[(pyrimidin-2- yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on  Pyrimidin-2-thiol (2   6)	Öl	31	8,50 d ( $J=5$ Hz, 2H, py- rimidinyll); 6,95 t ( $J=5$ Hz, 1H, pyrimidinyll); 5,72 s (1H, H-4); 3,14 t ( $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
9	7 $\alpha$ -[8-[(Benzothiazol-2-yl)sulfanyl]- octyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2- pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Benzothiazol-2-thiol (2   6)	Öl	53	7,87 dbr ( $J=8$ Hz, 1H, aryl); 7,76 dbr ( $J=8$ Hz, 1H, aryl); 7,41 ddbr ( $J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,29 ddbr ( $J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 3,34 t ( $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
10	7 $\alpha$ -[8-[(6-Ethoxybenzothiazol-2- yl)sulfanyl]octyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ - (1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4- en-3-on  6-Ethoxybenzothiazol-2-thiol (2   6)	Schaum	37	7,74 d ( $J=9$ Hz, 1H, aryl); 7,22 d ( $J=2$ Hz, 1H, aryl); 7,01 dd ( $J=9$ Hz + 2 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 4,08 q ( $J=7$ Hz, 2H, OEt); 3,31 t ( $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 1,44 t ( $J=7$ Hz, 3H, OEt); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H- 18)

11	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[8-[(thiazol-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on  Thiazol-2-thiol (2   6)	Öl	51	7,66 d ( $J=3$ Hz, 1H, thiazolyl); 7,20 d ( $J=3$ Hz, 1H, thiazolyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,20 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
12	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[8-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanyl]octyl]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  1-Methyl-1H-imidazol-2-thiol (2   6)	Öl	57	7,05 d ( $J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 6,92 d ( $J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, Me); 3,03 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
13	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[8-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]octyl]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (2   6)	Öl	60	5,72 s (1H, H-4); 2,72 s (3H, thiadiazolyl); 3,28 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
14	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[8-[(thien-2-yl)sulfanyl]octyl]androst-4-en-3-on  Thiophen-2-thiol (2   6)	Öl	20	7,32 dd ( $J=5$ Hz + 1 Hz, 1H, thienyl); 7,10 dd ( $J=4$ Hz + 1 Hz, 1H, thienyl); 6,97 dd ( $J=5$ Hz + 4 Hz, 1H, thienyl); 5,72 s (1H, H-4); 2,79 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)

				18)
15	2,2,3,3,4,4,4-Heptafluor- <i>N</i> -[8-[17 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 $\alpha$ -yl]octyl]butanamid  2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutanamid (2   6)	Öl	62	6,71 sbr (1H, NH); 5,72 s (1H, H-4); 3,38 m (2H, CH <sub>2</sub> N); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
16	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[8-[(4-methylphenyl)sulfonyl]octyl]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Natrium-4-methylbenzolsulfinat (2   4)	Öl	64	7,79 dbr ( <i>J</i> =8 Hz, 2H, aryl); 7,36 dbr ( <i>J</i> =8 Hz, 2H, aryl); 5,71 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> ); 2,45 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
17	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[8-[(3-methylphenyl)sulfonyl]octyl]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Natrium-3-methylbenzolsulfinat, Herstellung siehe B. Lindberg, <i>Acta Chem. Scand.</i> 17, 377-382 (1963) (2   4)	Öl	22	7,62 sbr (1H, aryl); 7,61 m (1H, aryl); 7,46 m (2H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> ); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
18a	7 $\alpha$ -(10-Bromdecyl)-3,3-[1,2-ethandiylobis(thio)]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 $\beta$ -ol  7-Bromheptylmagnesiumbromid (1h   1i)	Öl	87	5,46 s (1H, H-4); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,15 m (1H, dithiolan); 3,46 t ( <i>J</i> =7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> Br); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-

				18)
<b>18b</b>	7 $\alpha$ -(10-Bromdecyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Glyoxylsäure/Eisessig (18a   1j)	Öl	22	5,73 s (1H, H-4); 3,41 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> Br); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
<b>19</b>	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[10-(phenylsulfonyl)decyl]androst-4-en-3-on  Natriumphenylthiolat (18b   4)	Öl	76	7,31 dbr ( $J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,27 ddbr ( $J=8$ Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 7,16 ddbr ( $J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,91 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)
<b>20</b>	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[10-(phenylsulfonyl)decyl]androst-4-en-3-on  Natriumperiodat (19   5)	Öl	22	7,61 dbr ( $J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,57-7,48 m (3H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,78 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> SO); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
<b>21a</b>	3,3-[1,2-Ethandiylbis(thio)]-7 $\alpha$ -(8-iodoctyl)-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 $\beta$ -ol  Natriumiodid (1i   2)	Öl	83	5,46 s (1H, H-4); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 3,18 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> I); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18)

21b	7 $\alpha$ -(13-Clortridecyl)-3,3-[1,2-ethandiylbis(thio)]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 $\beta$ -ol  5-Chlorpentylmagnesiumbromid (21a   1i)	Öl	43	5,46 s (1H, H-4); 3,54 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> Cl); 3,43-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,14 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,97 s (3H, H-18)
21c	7 $\alpha$ -(13-Clortridecyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Glyoxylsäure/Eisessig (21b   1j)	Öl	72	5,73 s (1H, H-4); 3,54 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> Cl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
22	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(13-iodtridecyl)-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Natriumiodid (21c   2)	Öl	86	5,72 s (1H, H-4); 3,19 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
23	17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 $\alpha$ -tetradecannitril  Kaliumcyanid (22   3)	Öl	82	5,73 s (1H, H-4); 2,34 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> CN); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
24	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[13-(phenylsulfonyl)tridecyl]androst-4-en-3-on  Natriumphenylthiolat	Öl	87	7,36-7,22 m (4H, aryl); 7,15 ddbr ( $J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 2,91 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s



	(22   4)			(3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
25	<p>17<math>\beta</math>-Hydroxy-17<math>\alpha</math>-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7<math>\alpha</math>-[13-[(3-methylphenyl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on</p> <p>3-Methylbenzothiol (22   6)</p>	Öl	47	<p>7,18 ddb (J=8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,14 sbr (1H, aryl); 7,12 dbr (J=8 Hz, 1H, aryl); 6,98 dbr (J=8 Hz, 1H, aryl); 5,74 s (1H, H-4); 2,91 t (J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S); 2,32 s (1H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)</p>
26	<p>17<math>\beta</math>-Hydroxy-17<math>\alpha</math>-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7<math>\alpha</math>-[13-[(pyridin-2-yl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on</p> <p>Pyridin-2-thiol (22   6)</p>	Öl	44	<p>8,42 dbr (J=5 Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd (J=8 Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,17 dbr (J=8 Hz, 1H, pyridinyl); 6,97 ddb (J=8 Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,15 t (J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S); 1,21 s (3H, H-19); 0,99 s (3H, H-18)</p>
27	<p>17<math>\beta</math>-Hydroxy-17<math>\alpha</math>-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7<math>\alpha</math>-[13-[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on</p> <p>Pyrimidin-2-thiol (22   6)</p>	Öl	31	<p>8,50 d (J=5 Hz, 2H, pyrimidinyl); 6,94 t (J=5 Hz, 1H, pyrimidinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,13 t (J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)</p>

28	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[13-[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-thiol (22   6)	Öl	27	7,06 sbr (1H, imidazolidinyl); 6,92 sbr (1H, imidazolidinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, NCH <sub>3</sub> ); 3,04 t ( <i>J</i> =7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
29	7 $\alpha$ -[13-[(Benzothiazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Benzothiazol-2-thiol (22   6)	Öl	35	7,87 dbr ( <i>J</i> =8 Hz, 1H, aryl); 7,76 dbr ( <i>J</i> =8 Hz, 1H, aryl); 7,41 ddbr ( <i>J</i> =8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,31 ddbr ( <i>J</i> =8 Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 5,75 s (1H, H-4); 3,34 t ( <i>J</i> =7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
30	7 $\alpha$ -[13-[(6-Ethoxybenzothiazol-2-yl)sulfanyl]tridecyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  6-Ethoxybenzothiazol-2-thiol (22   6)	amorph	70	7,74 d ( <i>J</i> =9 Hz, 1H, aryl); 7,22 d ( <i>J</i> =2 Hz, 1H, aryl); 7,01 dd ( <i>J</i> =9 Hz + 2 Hz, 1H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 4,07 q ( <i>J</i> =7 Hz, 2H, OEt); 3,30 t ( <i>J</i> =7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,44 t ( <i>J</i> =7 Hz, 3H, OEt); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
31	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[13-[(thiazol-2-yl)sul-	Öl	85	7,66 d ( <i>J</i> =3 Hz, 1H, thiazolyl); 7,20 d ( <i>J</i> =3

	fanyl]tridecyl]androst-4-en-3-on  Thiazol-2-thiol (22   6)			Hz, 1H, thiazolyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,20 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
32	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[13-[(4-methylphenyl)sulfonyl]tridecyl]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Natrium-4-methylbenzolsulfinat (22   4)	Schaum	51	7,78 dbr ( $J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,37 dbr ( $J=8$ Hz, 2H, aryl); 5,73 s (1H, H-4); 3,06 m (2H, CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> ); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
33a	3,3-[1,2-Ethandiylobis(thio)]-7 $\alpha$ -(hex-5-enyl)-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 $\beta$ -ol  Prop-2-enylmagnesiumbromid (1h   1i)	Schaum	81	5,82 ddt ( $J=17$ Hz + 10 Hz + 7 Hz, 1H, vinyl); 5,46 s (1H, H-4); 5,02 dbr ( $J=17$ Hz, 1H, vinyl); 4,94 dbr ( $J=10$ Hz, 1H, vinyl); 3,45-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,05 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18)
33b	3,3-[1,2-Ethandiylobis(thio)]-7 $\alpha$ -(3-hydroxyhexyl)-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-17 $\beta$ -ol  Boran-Dimethylsulfid-Komplex (33 a   1f)	Schaum	69	5,45 s (1H, H-4); 3,64 tbr ( $J=6$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> OH); 3,44-3,29 m (3H, dithiolan); 3,29-3,16 m (1H, dithiolan); 2,39 m (1H, H-12); 1,04 s (3H, H-19); 0,96 s (3H, H-18)

33c	6-[17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 $\alpha$ -yl]hexyl-acetat  Glyoxylsäure/Eisessig (33 b   1j)	amorph	66	5,73 s (1H, H-4); 4,05 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> O); 2,05 s (3H, acetat); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
34	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(6-hydroxyhexyl)-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Kaliumcarbonat/Methanol (33 c   1c)	Schaum	62	5,74 s (1H, H-4); 3,64 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> O); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
35	6-[17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-7 $\alpha$ -yl]hexyl-(4-methylbenzensulfonat)  4-Methylbenzolsulfonylchlorid (34   1g)	Schaum	87	7,79 d ( $J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,35 d ( $J=8$ Hz, 2H, aryl); 5,71 s (1H, H-4); 4,01 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> OTs); 2,46 s (3H, tolyl); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
36	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(6-iodhexyl)-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  Natriumiodid (35   2)	Schaum	92	5,73 s (1H, H-4); 3,19 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> I); 1,21 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
37	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[6-(phenylsulfanyl)hexyl]androst-4-en-3-on	Öl	14	7,31 dbr ( $J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,27 ddbr ( $J=8$ Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 7,16 ddbr ( $J=8$ Hz + 8

	Natriumphenylthiolat (36   4)			Hz, 1H, aryl); 5,72 s (1H, H-4); 2,91 t ( $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
38	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[6-(phenylsulfonyl)hexyl]androst-4-en-3-on  Natriumbenzolsulfinat (36   4)	Öl	78	7,91 dbr ( $J=8$ Hz, 2H, aryl); 7,67 ddbr ( $J=8$ Hz + 8 Hz, 1H, aryl); 7,58 ddbr ( $J=8$ Hz + 8 Hz, 2H, aryl); 5,69 s (1H, H-4); 3,08 m (2H, $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
39	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[6-[(pyridin-2-yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on  Pyridin-2-thiol (36   6)	Öl	58	8,42 dbr ( $J=5$ Hz, 1H, pyridinyl); 7,47 ddd ( $J=8$ Hz + 8 Hz + 2 Hz, 1H, pyridinyl); 7,18 dbr ( $J=8$ Hz, 1H, pyridinyl); 6,97 ddbr ( $J=8$ Hz + 5 Hz, 1H, pyridinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,05 t ( $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
40	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[6-[(pyrimidin-2-yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on  Pyrimidin-2-thiol (36   6)	Öl	82	8,50 d ( $J=5$ Hz, 2H, pyrimidinyl); 6,94 t ( $J=5$ Hz, 1H, pyrimidinyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,12 t ( $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{S}$ ); 1,20 s (3H, H-19); 1,00

				s (3H, H-18)
41	7 $\alpha$ -[6-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)sulfanyl]hexyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  4,6-Dimethylpyrimidin-2-thiol (36   6)	Öl	56	6,67 s (1H, pyrimidinyl); 5,73 s (1H, H-4); 3,25 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 2,40 s (6H, Me); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
42	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[6-[(1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)sulfanyl]hexyl]-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)androst-4-en-3-on  1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-thiol (36   6)	Öl	20	7,05 d ( $J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 6,92 d ( $J=1$ Hz, 1H, imidazolyl); 5,71 s (1H, H-4); 3,62 s (3H, Me); 3,04 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)
43	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-7 $\alpha$ -[6-[(thiazol-2-yl)sulfanyl]hexyl]androst-4-en-3-on  Thiazol-2-thiol (36   6)	Öl	68	7,65 d ( $J=4$ Hz, 1H, thiazolyl); 7,21 d ( $J=4$ Hz, 1H, thiazolyl); 5,72 s (1H, H-4); 3,20 t ( $J=7$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> S); 1,20 s (3H, H-19); 1,00 s (3H, H-18)

**Beispiel 44**

7 $\alpha$ -[9-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]nonyl]-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-  
acetat

In 56 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert man 2,82 g Magnesiumspäne (116 mmol) und startet die Bildung der Grignard-Verbindung mit wenig [(9-Bromnonyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan, etwas Dibrommethan und einigen Körnchen Jod. Nach Anspringen gibt

man tropfenweise die Lösung von insgesamt 39,0 g [(9-Bromnonyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dimethylsilan (116 mmol) in 36 ml trockenen Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß die Innentemperatur nicht über 35°C ansteigt. Danach wird die Lösung 15 Minuten auf 80°C erwärmt und dann bei -60°C mit einer Lösung versetzt, die aus 11,0 g Kupfer(I)iodid (58 mmol) in 54 ml trockenem Tetrahydrofuran durch Zugabe von 20,1 g Lithiumbromid (132 mmol) unter Eiskühlung bereitet und mit 21 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon verdünnt wurde. Die Innentemperatur soll bei der Zugabe nicht über -50°C ansteigen. Nach 15 Minuten Rühren bei -20°C wird auf -70°C abgekühlt und die Lösung von 17 $\alpha$ -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -yl-acetat (40 mmol), dessen Herstellung in V. Schwarz, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 26, 1958-1966 (1961) beschrieben ist, und 13 ml Chlortrimethylsilan in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran und 16 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon so schnell zugegeben, daß die Innentemperatur nicht über -65°C ansteigt. Die Mischung wird eine Stunde gerührt, wobei die Temperatur auf -50°C kommt und schließlich mit 16 ml Eisessig versetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur belassen. Dann wird der Ansatz mit Ethylacetat verdünnt, mit halbgesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung, mit 2 molarer wäßriger Ammoniaklösung und zweimal mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 13,9 g (57% d. Th.) der Titelverbindung. Danach wurden 4 g 7 $\beta$ -[9-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]nonyl]-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat (15% d. Th.) isoliert. Beide Verbindungen sind ölig und wurden durch MS charakterisiert: ber. 600, gef. 600.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe   Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
45	7 $\alpha$ -[7-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]heptyl]-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat  [[7-Bromheptyl]oxy](1,1-dimethylethyl)dime- thylsilan (17 $\alpha$ -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -yl- acetat   44)	Öl	51	572	572
46	7 $\alpha$ -[10-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]decyl]-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat  [[10-Bromdecyl]oxy](1,1-dimethylethyl)dime- thylsilan (17 $\alpha$ -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -yl- acetat   44)	Öl	56	615	615
47	7 $\alpha$ -[11-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]undecyl]-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat  [[11-Bromundecyl]oxy](1,1-dimethylethyl)di- methylsilan (17 $\alpha$ -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -yl- acetat   44)	Öl	60	629	629
48	7 $\alpha$ -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat	Öl	51	548	548



	1-Brom-7-(4-chlorbutoxy)heptan (17 $\alpha$ -Methyl-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -yl- acetat   44)			550	550
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-----	-----

**Beispiel 49**7 $\alpha$ -(9-Hydroxynonyl)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat

Man löst 13,9 g der unter 44) hergestellten Verbindung (23 mmol) in 150 ml Methanol/Tetrahydrofuran (2:1), gibt 25 ml 8%ige wässrige Schwefelsäure zu und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung ausgewaschen und die organische Phase nach Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 10,8 g (96% d. Th.) der Titelverbindung.

**Beispiel 50**7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat

10,8 g der unter 49) hergestellten Verbindung werden in 100 ml Tetrachlormethan und 35 ml Acetonitril gelöst und mit 10,5 g Triphenylphosphin (40 mmol) bei Raumtemperatur 1 Stunde zur Reaktion gebracht. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung ausgeschüttelt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/<sup>t</sup>Butylmethylether chromatographiert, Ausbeute 10,2 g. (91% d. Th.) der Titelverbindung.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe   Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
51	7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-	Öl	54	462	462

	androst-4-en-3-on  Kaliumcarbonat/Methanol (50   1c)			464	464
52	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(9-iodnonyl)-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Natriumiodid (51   2)	Öl	80	554	554
53	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(9-hydroxynonyl)-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Kaliumcarbonat/Methanol (49   1c)	Schaum	74	444	444
54	7 $\alpha$ -(7-Hydroxyheptyl)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat  Schwefelsäure (45   49)	Öl	98	458	458
55	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(7-hydroxyheptyl)-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Kaliumcarbonat/Methanol (54   1c)	Schaum	53	416	416
56	7 $\alpha$ -(7-Chlorheptyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Tetrachlormethan/Triphenylphosphin (55   50)	Öl	80	434 436	434 436

57	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(7-iodheptyl)-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Natriumiodid (56   2)	Fp 116°C	87	526	526
58	7 $\alpha$ -(7-Bromheptyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (55   50)	Öl	55	479 481	479 481
59	7 $\alpha$ -(10-Hydroxydecyl)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat  Schwefelsäure (46   49)	Öl	95	500	500
60	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(10-hydroxydecyl)-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Kaliumcarbonat/Methanol (59   1c)	Öl	96	458	458
61	7 $\alpha$ -(10-Chlordecyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Tetrachlormethan/Triphenylphosphin (60   50)	Öl	24	476 478	476 478
62	7 $\alpha$ -(11-Hydroxyundecyl)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat  Schwefelsäure	Öl	95	514	514

	(47   49)				
63	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(11-hydroxyundecyl)-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Kaliumcarbonat/Methanol (62   1c)	Öl	49	472	472
64	7 $\alpha$ -(11-Bromundecyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (63   50)	Öl	86	535 537	535 537
65	7 $\alpha$ -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Kaliumcarbonat/Methanol (48   1c)	Öl	78	506 508	506 508
66	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[7-(4-iodbutoxy)heptyl]-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Natriumiodid (65   2)	Öl	92	598	598
67	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-(phenylsulfa-nyl)heptyl]androst-4-en-3-on  Natriumphenylthiolat (57   4)	Öl	74	508	508
68	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -decannitril	Öl	44	453	453

	Kaliumcyanid (52   3)				
--	--------------------------	--	--	--	--

**Beispiel 69**17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on

Zu einer Lösung von 69 mg Thioessigsäure-*S*-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)ester, dessen Herstellung in Li et al., *Tetrahedron Lett.* **35**, 9141-9144 (1994) beschrieben ist, (0,3 mmol) in 0,7 ml Methanol gibt man 0,07 ml einer 30%igen Lösung von Natriummethanolat in Methanol (0,33 mmol) und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Dann wird eine Lösung von 128 mg der unter 52) hergestellten Verbindung (0,23 mmol) in 2,3 ml *N,N*-Dimethylformamid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 95 mg (66% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 620, gef. 620.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe   Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
70	7 $\alpha$ -[9-(Acetylsulfanyl)nonyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Kaliumthioacetat (52   3)	Öl	99	502	502
71	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-(pentylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on  1-Iodpentan	Öl	32	530	530

	(70   69)				
72	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-(phenylsulfa- nyl)nonyl]androst-4-en-3-on  Natriumphenylthiolat (52   4)	Öl	62	536	536
73	5-[[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost- 4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]sulfanyl]pentansäure-methyl- ester  5-Iodpentansäure-methylester (70   69)	Öl	39	574	574
74	7 $\alpha$ -[9-[(5-Chlorpentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\beta$ -hy- droxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  1-Chlor-5-iodpentan (70   69)	Öl	42	564 566	564 566
75	5-[[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost- 4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]sulfanyl]pentannitril  5-Brompentannitril (70   69)	Öl	36	541	541
76a	7 $\alpha$ -[9-[[5-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsi- lyl]oxy]pentyl]sulfanyl]nonyl]-17 $\beta$ -hydroxy- 17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  [(5-Brompentyl)oxy](1,1-dimethylethyl)dime- thylsilan (70   69)	Öl	98	661	661

<b>76b</b>	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Schwefelsäure (76a   49)	Öl	32	546	546
<b>77</b>	7 $\alpha$ -[9-[(5-Brompentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Tetrabrommethan/Triphenylphosphin (76b   50)	Öl	28	609 611	609 611
<b>78</b>	7 $\alpha$ -(9-Azidononyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Natriumazid (52   3)	Öl	66	469	469
<b>79</b>	7 $\alpha$ -[9-(Butylmethylamino)nonyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Butylmethylazan/Bis(1-methylethyl)ethylazan (52   3)	Öl	35	513	513
<b>80</b>	7 $\alpha$ -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Kaliumthioacetat (57   3)	Öl	80	474	474
<b>81</b>	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on	Öl	84	592	592

	Thioessigsäure- <i>S</i> -(4,4,5,5,5-pentafluorpen-tyl)ester (57   69)				
82	7 $\alpha$ -[7-(Butylmethylamino)heptyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Butylmethylazan/Bis(1-methylethyl)ethylazan (57   3)	Öl	32	485	485
83	<i>N</i> -[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]pentanamid  Pentanamid (57   6)	Öl	18	499	499
84	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -octannitril  Kaliumcyanid (57   3)	Öl	56	425	425
85	7 $\alpha$ -(7-Azidoheptyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-on  Natriumazid (57   3)	Öl	77	441	441
86	<i>N</i> -[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]methansulfonamid  Methansulfonamid (57   6)	Öl	63	493	493
87	5-[[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-	Öl	80	497	497



	4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]oxy]pentannitril  Kaliumcyanid (66   3)				
88	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[7-(4-methoxybutoxy)heptyl]-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Natriummethanolat/Methanol (66   4)	Öl	48	502	502
89	7 $\alpha$ -[7-[(But-3-enyl)oxy]heptyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  Natriummethanolat/Methanol (66   4)	Öl	14	470	470
90	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]undecyl]androst-4-en-3-on  Thioessigsäure-S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)ester (64   69)	Öl	62	648	648
91	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[11-(phenylsulfanyl)undecyl]androst-4-en-3-on  Natriumphenylthiolat (64   4)	Öl	75	564	564
92	17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(11-methoxyundecyl)-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on	Öl	57	486	486

	Natriummethanolat/Methanol (64   4)				
--	----------------------------------------	--	--	--	--

**Beispiel 93**17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on

In 5 ml Dichlormethan löst man 83 mg der unter 69) hergestellten Verbindung, kühlt im Eisbad ab und gibt 32 mg 70%ige 3-Chlorperbenzoesäure zu. Nach 15 Minuten Rühren versetzt man mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung, rührt weiter 15 Minuten und verdünnt dann mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel über eine Dünnschichtplatte mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 52 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 636, gef. 636.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe   Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
94	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]heptyl]androst-4-en-3-on  3-Chlorperbenzoesäure (81   93)	Öl	65	608	608
95	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]heptyl]androst-4-en-3-on  3-Chlorperbenzoesäure (81   93)	Öl	7	624	624

96	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]undecyl]androst-4-en-3-on  3-Chlorperbenzoesäure (90   93)	Öl	66	664	664
97	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]undecyl]androst-4-en-3-on  3-Chlorperbenzoesäure (90   93)	Öl	12	680	680
98	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-(phenylsulfinyl)heptyl]androst-4-en-3-on  3-Chlorperbenzoesäure (67   93)	Öl	57	524	524
99	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-(phenylsulfonyl)heptyl]androst-4-en-3-on  3-Chlorperbenzoesäure (67   93)	Öl	26	540	540
100	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -(9-sulfanylnonyl)androst-4-en-3-on  Kaliumcarbonat/Methanol (70   1c)	Öl	43	460	460

**Beispiel 101**17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -heptansäure

416 mg der unter 55) hergestellten Verbindung (1 mmol) werden in 10 ml wasserfreiem Aceton gelöst und mit 5 ml einer 1 molaren Lösung von Jones-Reagenz (Chromatlösung) unter Eiskühlung versetzt. Nach 15 Minuten versetzt man mit gesättigter wäßriger Natriumsulfitlösung, schüttelt die saure Lösung mit Ethylacetat aus, extrahiert die organische Phase mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung, trocknet sie mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 78 mg (18% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 430, gef. 430.

**Beispiel 102**N-Butyl-17 $\beta$ -hydroxy-N,17 $\alpha$ -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -heptanamid

78 mg der unter 101) hergestellten Verbindung löst man in 6 ml Dichlormethan, kühlt auf –10°C ab und versetzt nacheinander mit 30  $\mu$ l 4-Methylmorpholin, 30  $\mu$ l Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester und nach 10 Minuten mit 40  $\mu$ l Butylmethylazan. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur verdünnt man mit Dichlormethan, extrahiert nacheinander mit 1 molarer wäßriger Schwefelsäure, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Aceton/Hexan chromatographiert, die Ausbeute beträgt 40 mg (45% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 499, gef. 499.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe   Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
103	17 $\beta$ -(Acetyloxy)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -nonansäure  Jones-Reagenz	Öl	13	500	500

	(49   101)				
<b>104</b>	17 $\beta$ -(Acetyloxy)- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> ,17 $\alpha$ -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -nonanamid  4-Methylmorpholin/Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester/Butylmethylazan (103   102)	Öl	90	569	569
<b>105</b>	<i>N</i> -Butyl-17 $\beta$ -hydroxy- <i>N</i> ,17 $\alpha$ -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -nonanamid  Kaliumcarbonat/Methanol (104   1c)	Öl	22	527	527
<b>106</b>	17 $\beta$ -(Acetyloxy)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -undecansäure  Jones-Reagenz (62   101)	Öl	15	528	528
<b>107</b>	17 $\beta$ -(Acetyloxy)- <i>N</i> -butyl- <i>N</i> ,17 $\alpha$ -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -undecanamid  4-Methylmorpholin/Chlorameisensäure-(2-methylpropyl)ester/Butylmethylazan (106   102)	Öl	86	597	597
<b>108</b>	<i>N</i> -Butyl-17 $\beta$ -hydroxy- <i>N</i> ,17 $\alpha$ -dimethyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -undecanamid  Kaliumcarbonat/Methanol (107   1c)	Öl	35	555	555

**Beispiel 109**2-[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]propandisäure-diethylester109a) 7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-17 $\beta$ -ol

In 20 ml Dichlormethan löst man 1,48 g der unter 51) hergestellten Verbindung und gibt 20 ml 1,2-Ethandiol, 12 ml Trimethoxymethan und 0,6 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat zu. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Triethylazan versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an Kieselgel mit Hexan/<sup>4</sup>Butylmethylether chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 1,12 g (69% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 506/508, gef. 506/508.

109b) 3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-7 $\alpha$ -(9-iodnonyl)-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-17 $\beta$ -ol

1,09 g der unter 109a) hergestellten Verbindung werden analog zu dem in Beispiel 2) beschriebenen Verfahren mit 1,5 g Natriumiodid zu 1,37 g der Titelverbindung als farblosem Öl umgesetzt. MS: ber. 598, gef. 598

109c) 2-[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]propandisäure-diethylester

Man deprotoniert 80 mg Propandisäure-diethylester in 0,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 12 mg 80%igem Natriumhydrid, gibt 60 mg der unter 109b) hergestellten Verbindung (0,1 mmol) in 1 ml wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid zu und erwärmt 5 Stunden auf 80°C. Nach Abkühlen wird wie üblich mit Ethylacetat aufgearbeitet. Der Rückstand wird in 0,5 ml Aceton gelöst und mit 0,1 ml 4 molarer wäßriger Salzsäure 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird wieder mit Ethylacetat aufgearbeitet und chromatographiert. Die Ausbeute beträgt 29 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 586, gef. 586.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe   Verfahren)	F rm	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.

110	2-[2-Acetyl-9-(17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]undecansäure-ethylester  3-Oxobutansäure-ethylester (109b   109c)	Öl	51	556	556
111	17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-(pentyl-oxy)nonyl]androst-4-en-3-on  1-Pentanol (109b   109c)	Öl	23	514	514
112	<i>N</i> -[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]pentanamid  Pentanamid (109b   109c)	Öl	21	527	527
113	<i>N</i> -[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]methansulfonamid  Methansulfonamid (109b   109c)	Öl	57	521	521

**Beispiel 114**7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-6 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat

Man löst 3,3 g der unter 50) hergestellten Verbindung in 22 ml 2,2-Dimethoxypropan, gibt 0,4 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat zu und erhitzt 22 Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Triethylazan und dampft zum Trocknen ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/<sup>4</sup>Butylmethylether chromatographiert. Man erhält 2,91 g 7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-3-methoxy-17 $\alpha$ -methylandrosta-3,5-dien-17 $\beta$ -yl-acetat (84% d. Th.), das sofort weiter umgesetzt wird.

Diese Substanz wird in 60 ml einer Mischung aus Ethanol/Wasser 95:5 suspendiert, mit 1,7 g 3-Chlorperbenzoesäure (6,8 mmol) versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 5 ml 2 molarer wäßriger Schwefelsäure zu, rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur und verdünnt mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigten wäßrigen Lösungen von Natriumdithionat, Natriumhydrogencarbonat und Kochsalz ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erhält man 1,0 g (30% d. Th.) der Titelverbindung. MS: ber. 520/522, gef. 520/522.

In Analogie wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel	Produkt Reagenz (Vorstufe   Verfahren)	Form	Ausbeute [%]	MS	
				ber.	gef.
115	6 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(9-hydroxynonyl)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat  3-Chlorperbenzoesäure (49   114)	Öl	8	502	502
116	6 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-7 $\alpha$ -(7-hydroxyheptyl)-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on  3-Chlorperbenzoesäure (55   114)	Öl	9	432	432
117	6 $\beta$ ,17 $\beta$ -Dihydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -octannitril  3-Chlorperbenzoesäure (84   114)	Öl	8	441	441
118	7 $\alpha$ -[7-(4-Chlorbutoxy)heptyl]-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on	Öl	14	522 524	522 524



	3-Chlorperbenzoesäure (65   114)				
--	-------------------------------------	--	--	--	--

### Beispiel 119: Antiproliferationstest mit der humanen Prostatakarzinomzelllinie LNCaP

Die humane Prostatakarzinomzelllinie LNCaP [American Type Culture Collection (ATCC) – Accession No.: CRL 1740; Horoszewicz et al., *Cancer Research*, 43, p1809-18, 1983] wurde aus der Lymphknotenmetastase eines Prostatakarzinompatienten isoliert. Sie exprimiert den Androgenrezeptor und ist im Wachstum durch Androgene stimulierbar. Die Androgenvermittelte Wachstumsstimulation kann durch gleichzeitige Gabe von Antiandrogenern blockiert werden. Über Dosis-Wirkungsbeziehungen kann die antiandrogene Wirkstärke (IC<sub>50</sub>) von Testverbindungen ermittelt werden. Kommt es bei alleiniger Gabe einer Testverbindung zu einer Wachstumsstimulation, ist dies durch eine androgene Wirkung zu erklären, die die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht aufweisen sollen.

#### Durchführung:

Die Zellen werden in RPMI 1640 Medium mit Penicillin (10000 units/l), Streptomycin (100 mg/l), Glutamin (200 mMol), 10 % Fötalem Kälberserum und 0,1 nM des synthetischen Androgens R1881 (Metribolon, Roussel) kultiviert.

Tag 1: Aussäen der Zellen in einer Dichte von 5000-6000/100µl/well in 96-Well-Platten.

Hinzufügen der Testverbindung (100µl/well doppelt konzentriert) in Kulturmedium mit 0,2 nM R1881 (ergibt 0,1 nM Endkonzentration). Inkubation der Zellen für 72 oder 96 Stunden bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 90% relative Luftfeuchtigkeit. In dem Kulturmedium ist das Fötale Kälberserum durch 5 % Aktivkohle-behandeltes (steroidfreies) Serum ersetzt.

Tag 3 oder 4: Mediumwechsel: Jeweils 50 % des Mediums werden durch frisches Medium inklusive Testverbindungen ersetzt. Inkubation der Zellen für 96 oder 72 Stunden bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 90% relative Luftfeuchtigkeit.

Tag 7: Hinzufügen von 25µl MTT-Lösung pro Well {MTT = (3[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid, Thiazolylblau}. Inkubation 3h bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 90% relative

Luftfeuchtigkeit. Nach Entfernung des Überstandes Zugabe von 100 µl DMSO pro Well. Messung der optischen Dichte bei 570 nm.

Es wurden die in der klinischen Praxis befindlichen Antiandrogene OH-Flutamid und Casodex getestet sowie die Verbindung EM-101 (N-butyl, N-methyl-11-(17'β-hydroxy-4'-androst-3'-on-7'α-yl)undecanamid aus WO 91/00732.

Ergebnisse:

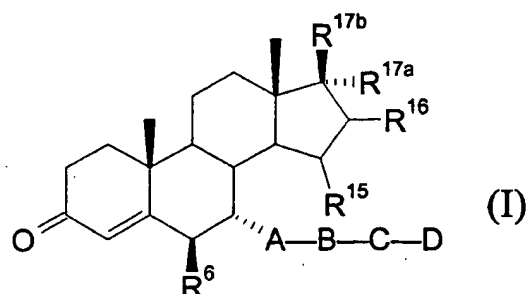
	Antiandrogenität	Androgenität
	IC <sub>50</sub> in Gegenwart von 0,1 nM R1881	Bei 1 µM*
OH-Flutamid	> 10000 nM	144 %
Casodex	440 nM	7 %
EM-101	440 nM	0 %
Beispiel 53	40 nM	0 %
Beispiel 80	200 nM	0 %
Beispiel 87	82 nM	0 %

\* Die Wachstumsstimulation durch 0,1 nM R1881 wurde = 100 % gesetzt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei einer verbesserten antiandrogenen Wirksamkeit (niedrigere IC<sub>50</sub>-Werte) keine androgene Wirkung entfalten.

# Patentansprüche

## 1. Testosteronderivate der allgemeinen Formel I



in der

$R^6$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

$R^{15}$  und  $R^{16}$  je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

$R^{17a}$  eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, eine  $C_2$ - $C_4$ -Alkynylgruppe, oder einen Rest der Formel  $C_nF_mH_o$  darstellt, wobei  $n=1,2,3$  oder  $4$ ,  $m>1$  und  $m+o=2n+1$  ist,

$R^{17b}$  eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte  $C_6$ - $C_{13}$ -Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung  $-S(O)_p-$ , wobei  $p=0,1$  oder  $2$  ist, eine Iminocarbonylgruppe  $-C(O)N(Y)-$ , eine Iminogruppe  $-N(Y)-$ , eine Carbonyliminogruppe  $-N(Y)C(O)-$ , eine Sulfonyliminogruppe  $-N(Y)S(O)_2-$ , wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe  $-OS(O)_2-$ , eine Dimethylsilyloxygruppe  $-O-Si(CH_3)_2-$  oder eine Carbonylsulfanylgruppe  $-SC(O)-$

darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

- C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte  $C_1-C_6$ -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

- D ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine  $C_1-C_4$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis( $C_1-C_4$ -alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl( $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel  $C_nF_mH_o$  darstellt, wobei  $n=1,2,3$  oder  $4$ ,  $m>1$  und  $m+o=2n+1$  ist.

2. Testosteronderivate gemäß Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß

$R^{17a}$  die Methylgruppe, die Ethylgruppe, die Trifluormethyl- oder die Pentafluorethylgruppe darstellt.

3. Testosteronderivate gemäß Anspruch 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet, daß

$R^{17b}$  die Hydroxygruppe, eine  $C_1-C_5$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1-C_3$ -Alkanoyloxygruppe ist.

4. Testosteronderivate gemäß Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, daß

$R^{17b}$  die Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy- oder Acetyloxygruppe ist.

5. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R^6$  ein Wasserstoffatom, die Hydroxgruppe oder ein Halogenatom darstellt.
6. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R^{15}$  und  $R^{16}$  je ein Wasserstoffatom darstellen.
7. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
der Rest ABCD 9-Hydroxynonyl, 7-(Acetylsulfanyl)heptyl oder 7-(4-Cyanbutoxy)heptyl  
bedeutet.
8. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Fünfring- oder Sechsring-Heteroaromaten des Restes C Pyrrol, Thiophen, Imidazol,  
Thiazol, Oxazol, Triazol, Thiadiazol, Indol, Benzoxazol, Benzothiazol, Pyridin oder  
Pyrimidin sind.
9. Testosteronderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
sie die folgenden Verbindungen darstellen:

7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat

7 $\alpha$ -(9-Chlornonyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(9-iodnonyl)-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(9-hydroxynonyl)-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

7 $\alpha$ -(10-Chlorodecyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -(11-hydroxyundecyl)-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

7 $\alpha$ -(11-Bromundecyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-(phenylsulfanyl)heptyl]androst-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl]androst-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-(phenylsulfanyl)nonyl]androst-4-en-3-on

7 $\alpha$ -[9-[(5-Chloropentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-7 $\alpha$ -[9-[(5-hydroxypentyl)sulfanyl]nonyl]-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

7 $\alpha$ -(9-Azidononyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

7 $\alpha$ -[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrost-4-en-3-on

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[7-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]heptyl]androst-4-en-3-on

N-[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]pentanamid

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -octannitril

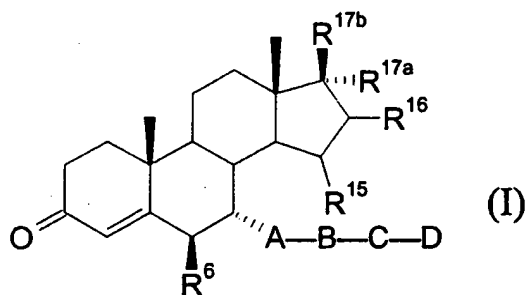
5-[[7-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)heptyl]oxy]pentannitril

17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]androst-4-en-3-on

N-[9-(17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-7 $\alpha$ -yl)nonyl]methansulfonamid

7 $\alpha$ -(9-Chlorononyl)-6 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrost-4-en-17 $\beta$ -yl-acetat

## 10. Verwendung von Testosteronderivaten der allgemeinen Formel I



in der

$R^6$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkanoyloxygruppe oder ein Halogenatom darstellt,

$R^{15}$  und  $R^{16}$  je ein Wasserstoffatom sind oder gemeinsam eine Bindung bilden,

$R^{17a}$  eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, eine  $C_2$ - $C_4$ -Alkynylgruppe, oder einen Rest der Formel  $C_nF_mH_o$  darstellt, wobei  $n=1,2,3$  oder  $4$ ,  $m>1$  und  $m+o=2n+1$  ist,

$R^{17b}$  eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkanoyloxygruppe ist,

A eine unverzweigte  $C_6$ - $C_{13}$ -Alkylengruppe ist,

B ein Sauerstoffatom, eine Gruppierung  $-S(O)_p-$ , wobei  $p=0,1$  oder  $2$  ist, eine Iminocarbonylgruppe  $-C(O)N(Y)-$ , eine Iminogruppe  $-N(Y)-$ , eine Carbonyliminogruppe  $-N(Y)C(O)-$ , eine Sulfonyliminogruppe  $-N(Y)S(O)_2-$ , wobei Y ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkylgruppe ist, eine Sulfonyloxygruppe  $-OS(O)_2-$ , eine Dimethylsilyloxygruppe  $-O-Si(CH_3)_2-$  oder eine Carbonylsulfanylgruppe  $-SC(O)-$  darstellt oder eine Bindung zwischen A und C darstellt oder zusammen mit C eine Bindung zwischen A und D bildet,

C eine Bindung zwischen B und D darstellt, oder zusammen mit B eine Bindung zwischen A und D bildet oder eine unverzweigte  $C_1$ - $C_6$ -Alkylengruppe, eine Phenylengruppe, eine

substituierte Phenylengruppe, eine Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe, eine substituierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe oder eine mit einem Phenylring kondensierte Fünfring- oder Sechsring-Heteroarylengruppe ist

und

D ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe, eine Vinylgruppe, eine  $C_1-C_4$ -Alkoxygruppe, eine  $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonylgruppe, eine Bis( $C_1-C_4$ -alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Acetyl( $C_1-C_4$ -Alkoxycarbonyl)methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Carboxygruppe, eine Azidgruppe, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, oder einen Rest der Formel  $C_nF_mH_o$  darstellt, wobei  $n=1,2,3$  oder  $4$ ,  $m>1$  und  $m+o=2n+1$  ist,

zur Langzeit-Antiandrogentherapie von Androgen-abhängigen Erkrankungen.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Testosteronderivate zur Langzeittherapie des Prostatakarzinoms eingesetzt werden.
12. Verwendung gemäß Anspruch 10 oder 11,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die in den Ansprüchen 2 bis 9 näher beschriebenen Testosteronderivate eingesetzt werden.
13. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens ein Testosteronderivat der allgemeinen Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 9 und in der Galenik übliche, physiologisch verträgliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/10355

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00 C07J43/00  
C07J33/00 C07J51/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 91 00732 A (ENDORECHERCHE INC) 24 January 1991 (1991-01-24) page 27; example 1; table 1 page 28, paragraph 2 -page 29, paragraph 2 ---	1-13
Y	SOLO ET AL: "7.alpha.-Alkyltestosterone derivatives: synthesis and activity as androgens and as aromatase inhibitors" STEROIDS,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 40, no. 6, December 1982 (1982-12), pages 603-614-614, XP002111323 ISSN: 0039-128X page 606, paragraph 2 --- -/-	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2000

Date of mailing of the international search report

25/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter ~~nal~~ Application No

PCT/EP 99/10355

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 11, 10 September 1984 (1984-09-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 86527, DE LARMINAT, MARIE ANNE ET AL: "Synthesis and evaluation of immobilized androgens for affinity chromatography in the purification of nuclear androgen receptor" XP002134935 abstract & PROSTATE (N. Y.) (1984), 5(2), 123-40 , _____	1-13
Y	J. R. BROOKS ET AL: "Topical anti-androgenicity of a new 4-azasteroid in the hamster" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., vol. 56, no. 8, August 1991 (1991-08), pages 428-433, XP002134933 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X page 430; table 1 _____	1-13
Y	US 3 341 557 A (J. C. BABCOCK ET AL) 12 September 1967 (1967-09-12) column 6, line 21 - line 32; examples 1,46,47 _____	1-13
Y	C. LUDERSCHMIDT ET AL: "Relative Binding Affinity at Mertribolone Androgenic Binding Sites of Various Antiandrogenic Agents" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH., vol. 37, no. 10, October 1987 (1987-10), pages 1262-1265, XP002134934 EDITIO CANTOR. AULENDORF., DE ISSN: 0004-4172 page 1264; figure 1 _____	1-13
Y	WO 93 13122 A (SCHERING AG) 8 July 1993 (1993-07-08) page 5, paragraph 2; examples 36,67 _____	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10355

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9100732	A	24-01-1991	AT 170753 T	15-09-1998
			AU 692411 B	04-06-1998
			AU 2559897 A	04-09-1997
			AU 5856090 A	06-02-1991
			AU 6748194 A	08-09-1994
			CA 2063378 A	08-01-1991
			DE 69032648 D	15-10-1998
			DE 69032648 T	08-04-1999
			EP 0485392 A	20-05-1992
			ES 2121570 T	01-12-1998
			GR 90100518 A,B	10-12-1991
			IL 94992 A	04-01-1998
			JP 2959839 B	06-10-1999
			JP 4506797 T	26-11-1992
			KR 181264 B	20-03-1999
			NZ 234415 A	26-05-1993
			ZA 9005311 A	26-02-1992
US 3341557	A	12-09-1967	NONE	
WO 9313122	A	08-07-1993	DE 4143142 A	24-06-1993
			DE 4217235 A	25-11-1993
			AU 3257993 A	28-07-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10355

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00 C07J43/00  
C07J33/00 C07J51/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 91 00732 A (ENDORECHERCHE INC) 24. Januar 1991 (1991-01-24) Seite 27; Beispiel 1; Tabelle 1 Seite 28, Absatz 2 -Seite 29, Absatz 2	1-13
Y	SOLO ET AL: "7.alpha.-Alkyltestosterone derivatives: synthesis and activity as androgens and as aromatase inhibitors" STERIODS,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 40, Nr. 6, Dezember 1982 (1982-12), Seiten 603-614-614, XP002111323 ISSN: 0039-128X Seite 606, Absatz 2	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. April 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 11, 10. September 1984 (1984-09-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 86527, DE LARMINAT, MARIE ANNE ET AL: "Synthesis and evaluation of immobilized androgens for affinity chromatography in the purification of nuclear androgen receptor" XP002134935 Zusammenfassung & PROSTATE (N. Y.) (1984), 5(2), 123-40 , -----	1-13
Y	J. R. BROOKS ET AL: "Topical anti-androgenicity of a new 4-azasteroid in the hamster" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., Bd. 56, Nr. 8, August 1991 (1991-08), Seiten 428-433, XP002134933 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X Seite 430; Tabelle 1 -----	1-13
Y	US 3 341 557 A (J. C. BABCOCK ET AL) 12. September 1967 (1967-09-12) Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 32; Beispiele 1,46,47 -----	1-13
Y	C. LUDERSCHMIDT ET AL: "Relative Binding Affinity at Mertribolone Androgenic Binding Sites of Various Antiandrogenic Agents" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG. DRUG RESEARCH., Bd. 37, Nr. 10, Oktober 1987 (1987-10), Seiten 1262-1265, XP002134934 EDITIO CANTOR. AULENDORF., DE ISSN: 0004-4172 Seite 1264; Abbildung 1 -----	1-13
Y	WO 93 13122 A (SCHERING AG) 8. Juli 1993 (1993-07-08) Seite 5, Absatz 2; Beispiele 36,67 -----	1-13

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/10355

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9100732 A	24-01-1991	AT 170753 T	15-09-1998
		AU 692411 B	04-06-1998
		AU 2559897 A	04-09-1997
		AU 5856090 A	06-02-1991
		AU 6748194 A	08-09-1994
		CA 2063378 A	08-01-1991
		DE 69032648 D	15-10-1998
		DE 69032648 T	08-04-1999
		EP 0485392 A	20-05-1992
		ES 2121570 T	01-12-1998
		GR 90100518 A,B	10-12-1991
		IL 94992 A	04-01-1998
		JP 2959839 B	06-10-1999
		JP 4506797 T	26-11-1992
		KR 181264 B	20-03-1999
		NZ 234415 A	26-05-1993
		ZA 9005311 A	26-02-1992
US 3341557 A	12-09-1967	KEINE	
WO 9313122 A	08-07-1993	DE 4143142 A	24-06-1993
		DE 4217235 A	25-11-1993
		AU 3257993 A	28-07-1993